Lane Medical Library

Aus der orthopädischen Klinik der Universität München
Direktor Geheimrat Prof Dr. Fritz Lange

Beitrag zur Osteogenesis Imperfekta congenita und tarda

unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Symptome.

*

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät der Universität München

vorgelegt von

Völk Anton

aus Wattenweiler

Krumbach a. K.
Druck: Karl Ziegler, Verlag des Krumbacher Boten
1932

Aus der orthopädischen Klinik der Universität München
Direktor Geheimrat Prof. Dr. Fritz Lange

Beitrag zur Osteogenesis Imperfekta congenita und tarda

unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Symptome.

*

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät der Universität München

vorgelegt von

Völk Anton
aus Wattenweiler

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

Seit ungefähr 100 Jahren kennt man als selbständiges Krankheitsbild die „abnorme Knochenbrüchigkeit". Lobstein, der es als erster im Jahre 1833 beschrieb, **gab ihm den Namen Osteopsathyrosis idiopathika.** Einige Jahre später beobachtete **Vrolik** abnorme Knochenbrüchigkeit, von der er nachweisen konnte, daß sie bereits intra-uterin entstanden war. Er **wählte für sein Krankheitsbild den Namen Osteogenesis imperfekta** (1849). In der Folgezeit hielt man die Osteopsath idiop. und die Osteogenesis imp. für zwei verschiedene Krankheiten. Erst **seit den sorgfältigen pathohistologischen Untersuchungen** von Looser, Sumita, Bauer und Frangenheim **weiß man, daß die beiden von Lobstein und Vrolik beschriebenen Krankheitsbilder in ihrem Wesen übereinstimmen. Unterschiede bestehen nur vom klinischen Gesichtspunkte aus** im Zeitpunkt der Erkrankung, in der Schwere der Krankheit und in der äußeren Form des Krankheitsbildes. **Diese Wesensgleichheit und klinische Verschiedenheit beider Formen abnormer Knochenbrüchigkeit machte eine Aenderung in der Namengebung notwendig. Looser wurde dem gerecht; er schlug, die Bezeichnung** Vroliks erweiternd, **Osteogen. imp. congenita bezw. Osteogen. imp. tarda vor.** Im allgemeinen wird in der neueren Literatur diese Namengebung gebraucht. Nur wenige Autoren haben die ursprüngliche Bezeichnung beibehalten. Wieder andere erfinden neue Namen, die bald mehr das histologische, bald mehr das klinische Bild treffen. Kundrat spricht von Osteoporosis congenita, Schuchardt wie die Franzosen von periostaler Dysplasie, Hochsinger von Osteopsathyrosis foetalis, Klebs von fragilitas ossium congenita etc. **Im folgenden soll auf die wichtigsten Symptome dieser Knochenerkrankung näher eingegangen werden,** wobei die Bezeichnung und Einteilung nach Vrolik-Looser beibehalten wird.

Bei der Osteogen. imp. cong. setzen die Frakturen intrauterin ein (Erich Zurhelle, van Neck) **oder bei der Geburt** (Bettmann, Franke) **oder in den ersten Lebenstagen** (Preiswerk). Eine **mechanische Ursache** ist

oft gar nicht bekannt. Bisweilen kann ein gewaltsamer Eingriff bei einem Geburtshindernis Mitschuld haben. Daß die Frakturen unter ganz physiologischem Geburtsablauf entstehen können, zeigt der Fall von Hein:

Eine Mehrgebärende mit normalem Becken, die zuvor zwei normale Geburten gehabt hat, entbindet in der kurzen Zeit von 4 Stunden ein Kind, das 9 frische Frakturen aufweist. — Nach der Geburt kommen die Brüche meist bei ganz alltäglichen Verrichtungen, wie beim Baden und Wickeln des Kindes zustande.

Die Zahl der Knochenbrüche ist **bei der Frühform,** wie die Osteogen. imp. cong. auch bezeichnet wird, in der Regel sehr groß. Bonnaires und Durantis-Fall wies 80, Chaussiers Fall 113 Frakturen auf. Bettmann spricht bei seinem Fall von multiplen Frakturen, Buchholz und Ibrahim von zahlreichen Frakturen. Hein's Fall mit 9, Preiswerk's Fall mit 5 und Frankes Fall mit einer Fraktur sind schon seltener.

Die Knochenbrüche werden an fast allen Skeletteilen beobachtet, am Schädeldach, an der Schädelbasis, am Unterkiefer, am Schlüsselbein, am Schulterblatt und vor allem an den Rippen und Gliedmassen. Das Schädeldach kann sich infolge vieler Frakturen anfühlen wie ein Sack, der mit zerbrochenen Eierschalen angefüllt ist. Dietrich, Stilling, Hildebrandt, Fuchs finden die ganze Schädelkapsel weich ohne jede knöcherne Beschaffenheit und vergleichen sie mit einem schlaffen Gummiball oder einem häutigen Sack. Dietrich hält diese Beschaffenheit der Schädelkapsel für das hervorstehendste Merkmal der Osteogen. imp. cong. Hein beschreibt in seinem Fall teilweise Verknöcherung der Schädelkapsel. An den Rippen lassen sich gewöhnlich frische Frakturen feststellen. Daneben sind aber meist noch mehr oder weniger merklich, umschriebene Verdickungen, ringförmig angeordnet abzutasten, Kallusreste alter, intrauterin entstandener Frakturen. Die Gliedmassen sind infolge vieler Knochenbrüche kurz und plump und zeigen unter Krepitieren abnorme Beweglichkeit. Wie an den Rippen, lassen sich auch hier oft zahlreiche Verdickungen durchtasten, die alten Frakturstellen entsprechen. An den Wirbeln sind noch keine Frakturen beobachtet worden (Frangenheim). Brüche am Schulterblatt sind selten, an der Clavicula etwas häufiger.

Die Osteogen. imp. tarda, die sogenannte Spätform, **zeichnet sich dadurch aus, daß die Knochenbrüchigkeit zumeist in den ersten beiden Lebensjahren und ständig abnehmend in den folgenden Jahren bis zum 20. Lebensjahr hervortritt.** Diese Erfahrungstatsache wird zahlenmäßig von Bamberger und Huldschinsky, die diesbezüglich 105

Fälle von Spätformen zusammengestellt haben, bestätigt. Sehr selten und von vielen angezweifelt sind die Fälle, bei denen die abnorme Knochenbrüchigkeit erstmals erst nach den Entwicklungsjahren manifest wird. So berichtet Enderlin von einem 62-jährigen Morphinisten mit ungewöhnlicher Knochenbrüchigkeit, die er für eine Spätform der Osteogen. imp. hält, die aber von M. B. Schmidt, Looser und anderen als senile Osteomalacie gedeutet wird.

Die äußere Veranlassung zu Knochenbrüchen bei der Osteogen. imp. tarda ist meist ein geringfügiges Ereignis: Fehltritt, Ausgleiten, rasche Bewegungen, Aufstehen vom Stuhl, Aufrichten oder Umdrehen im Bett. Bisweilen ist gar keine nähere Ursache festzustellen; die Fraktur ist bei Bettruhe entstanden (Dietrich). Relativ häufig wird das Auftreten von Knochenbrüchen bei den ersten Gehversuchen beobachtet. Dabei ist zu bemerken, daß die Zeit bis zu den ersten Gehversuchen bei diesen Kindern verdoppelt, verdreifacht und noch mehr verlängert ist. Levy berichtet von einem $5^1/_2$ Jahre alten Mädchen mit 10 Frakturen, das vor Vollendung des 2. Lebensjahres bei den ersten Gehversuchen den linken Oberschenkel brach. Bettmann sah ein 17 Jahre altes Mädchen mit über 30 Frakturen, das mit 4 Jahren zu Laufen begonnen hat und es wegen dauernder Knochenbrüche wieder aufgeben mußte. Der von Nathan beschriebene Fall lernte erst mit 6 Jahren laufen, der oft zitierte Fall von Blanchard erst mit 27 Jahren.

Die meisten Knochen können befallen werden. Vorwiegend sind es aber die langen Röhrenknochen und da wieder mehr die der unteren Extremitäten. Antonio de Cortes berichtet von einem 13jährigen Schüler, dessen 13 Frakturen sich alle auf die langen Röhrenknochen der untern Gliedmassen verteilen. Paul Ewalds Fall hat vom 2. bis 14. Lebensjahr 25 Knochenbrüche erlitten, davon 24 an den untern Extremitäten. Nach den untern Extremitäten folgen, einer Einteilung von Antonio de Cortes zufolge, der Oberarm, der Vorderarm, das Schlüsselbein, die Rippen, das Unterkiefer etc. So gut wie nie werden nach Frangenheim die Hand- und Fußknochen, das Becken, die Wirbelkörper, der Schädel und die Schulterblätter frakturiert befunden.

Die Zahl der Knochenbrüche bei der Osteogen. imp. tarda wechselt. Bald sind es einzelne, die auf mehrere Jahre sich verteilen, bald viele innerhalb kurzer Zeit (A. Dietrich). Immerhin ist aber auch Erfahrungstatsache, daß die Häufigkeit der Knochenbrüche im allgemeinen umso geringer ist, je später diese erstmals auftreten (Rolland Hammond in American journal

of orthopedie 1912). Besonders viele Knochenbrüche zeigen die Fälle von Blanchard, 100 bei einem 27jährigen, von Ibrahim, 39 bei einem $12^{3}/_{4}$jährigen.

Die Frakturen, die also zumeist an den langen Röhrenknochen beobachtet werden, haben hier wieder ihren Lieblingssitz im diaphysären Abschnitt. Die Beobachtung von Lipschütz, daß die Brüche vorwiegend in den spongiösen Bezirken auftreten, ist selten.

Die Angaben über die Schmerzhaftigkeit der Frakturen lauten verschieden. Bald ist diese sehr stark, bald mittel, bald gering, oder sie fehlt ganz (Steinhäuser). Die beiden Extreme starke Schmerzen und Schmerzfreiheit sind seltener. Oefter ist von normalem Bruchschmerz die Rede (Lange). Fast die Regel aber ist geringer Bruchschmerz (Ewald, Takkenberg, de Cortes und viele andere). Ueber Diastase, Dislokation und Krepitieren der Fragmente ist zu vereinzelt berichtet, als daß sich darüber sicheres aussagen oder eine Norm aufstellen ließe.

Anders bei der **Frakturheilung.** Hierüber finden wir verhältnismäßig viele, aber wiederum auch recht verschiedene Angaben. Takkenberg findet, daß die Heilung ebenso gut und rasch wie beim normalen Knochen vor sich geht; Blanchard und Lipschütz aber finden sie schlecht und verlangsamt. Diesen beiden Beobachtungen stehen zahlreiche Mitteilungen gegenüber, die eine „verhältnismäßig" oder „auffallend" oder „meist rasche" Heilung der Fragmente angeben. (Blenke, de Cortes, Marwendel, Steinhäuser, Schmidts Beobachtung bei 7 Fällen usw.) Von einer interessanten Beobachtung berichtet Cortes. Er sah bei einem seiner Fälle jeweils rasche Heilung der Frakturen (in 12—15 Tagen). Nach ausgeführter Knochendurchmeisselung verlief aber die Heilung an den Osteotomiestellen auffallend langsam. Auch Wight, Schultze und Doering sollen diese Beobachtung gemacht haben.

Als eine Folge der Knochenbrüchigkeit bei der Osteogen. imp. besonders bei der Spätform finden sich häufig Knochenverbiegungen. Sie sitzen öfter an den unteren als den oberen Gliedmassen, in selteneren Fällen am Rumpfskelett. Die Unterschenkel verbiegen sich gern nach vorne, säbelscheidenartig, die Oberschenkel nach vorn und der Seite, die oberen Gliedmassen neigen zu Varusdeformierungen; die Wirbelsäule wird skoliotisch und kyphoskoliotisch, der Thorax verschiebt sich; die Beckenform zeigt sich verändert. Zu hochgradigen Verbiegungen kommt es in der Regel erst im Laufe von Jahren und meist nur bei besonders schweren Fällen, bei denen auch die

Zahl der Frakturen eine recht erhebliche ist. Paul Ewald berichtet von einem 21jährigen mit vielen Knochenbrüchen, vom 2.—14. Lebensjahr 25, bei dem im 8. Jahr die Ober- und Unterschenkel anfingen sich zu verbiegen; auch der Rumpf sank allmählich etwas in sich zusammen und es bildete sich eine rechtskonvexe Dorsalskoliose mit Rippenbuckel und Lendenlordose aus; das Becken bekam Herzform. Diesem ganz ähnlich lauten die Fälle von Wrede und Bettmann. Bei leichteren Fällen sind in der Regel nur die unteren Extremitäten verbogen.

Daß aber bei der Osteog. imp. Verbiegungen der Knochen fast ohne Frakturen sich ausbilden, ist recht selten. Imre Kopits beschreibt einen solchen Fall: Bei einem 10 Jahre alten Mädchen, das mit 1½ Jahren Laufen gelernt hat, haben sich mit 3 Jahren beginnend allmählich Verbiegungen der Unter- und Oberschenkel nach vorn und der Seite eingestellt, die bis zum 8. Lebensjahre ganz beträchtlich wurden. Fraktur war nur eine im 5. Lebensjahr vorgekommen. Das Kind war damals angeblich gestürzt.

Allein auf Grund der Vorgeschichte und der klinischen Beobachtung dürfte man diesen Fall nicht für eine Osteog. imp. halten. Man würde eher an das Bestehen einer Spätrachitis oder juvenilen Osteomalazie denken. Durch histologische Untersuchungen von Imre Kopits und Buday hat sich aber im obigen Fall die Diagnose Osteogen. imp. erhärten lassen. Es ist deshalb wohl berechtigt mit Kopits anzunehmen, daß es mehrere solche Fälle gibt, die unter der Diagnose Rachitis oder anderer Erkrankungen geführt werden, in Wirklichkeit aber eine Osteogen. imp. sind.

In den bisher mitgeteilten Fällen treten die klinischen Unterschiede der Früh- und Spätform der Osteog. imp. wie sie einleitend angegeben wurden, **meist deutlich hervor. Dies ist aber keineswegs immer der Fall, das zeigt z. B.** ein Fall von Preiswerk: Gleich nach der Geburt entstanden 5 Frakturen, im 2. Jahr war die Krankheit abgelaufen; ein anderer Fall von Franke: Bei einer Spontangeburt trat eine Fraktur ein (Osteog. imp cong.) und erst nach 2 Jahren setzten neue Frakturen ein (Osteogen. imp. tarda); ein dritter Fall von Erich Zurhelle: Er bildet eine Mutter von 29 Jahren ab, die das klinische Bild der Osteog. imp. tarda zeigt mit einem Neugeborenen, daß mit Osteog. imp. cong. belastet ist; **diese Fälle beweisen, daß auch die klinische Einteilung der abnormen Brüchigkeit in eine Osteog. imp. congenita und tarda mehr eine gewollte als gegebene ist.**

Die Röntgenbilder der Fälle von Osteog. imp.

sind charakteristisch. Die Befunde an den langen Röhrenknochen **geben näheren Aufschluß über die Ursache der Brüchigkeit und Biegsamkeit der Knochen.**

Die Diaphysen sind in der Regel grazil oder wie Wrede sagt schmal und zart; bei Bettmann kaum fingerdick; Erich Klose spricht von einer pathognomonischen Verschmächtigung, Blenke beobachtet bei seinen zwei Fällen ebenfalls abnorme Schmächtigkeit der Knochen. Er findet aber, daß diese durchaus zu dem ganzen grazilen Körperbau der Patienten paßt. Zuweilen soll auch eine Verdickung der langen Röhrenknochen vorkommen, die aber nach Looser immer traumatischen Ursprungs ist.

Die Epiphysen werden meist als normal groß oder normal breit bezeichnet. Manchmal sollen sie etwas abgeplattet sein, (Meier). Eine Vergrößerung oder kolbige Auftreibung wie sie Bettmann und Lipschütz beobachten konnten, ist eine Ausnahme. – **Die Corticalis** fällt fast durchweg auf durch ihre Dünnheit; Hermann spricht von einer schwach ausgebildeten Rindenschicht. Bettmann findet sie papierdünn. Bei Lange's Fall zeigt die Corticalis auch eine Verdünnung mit Ausnahme des Mittelstückes der Tibia, wo zugleich mit der seitlichen Abplattung des Knochens eine starke Verdickung der Corticalis eingetreten ist.

Auch **das Maschenwerk der Spongiosa** verhält sich anders. Nach Meier ist die Struktur bald deutlich, bald verschwommen; Hartmann findet sie zart und durchsichtig; Klose spricht von veränderten Strukturverhältnissen und Strukturlosigkeit. Die Bälkchen selber sind mehr oder weniger verdünnt, ihre Zwischenräume verschieden vergrößert (Meier); Franke nennt die Spongiosa weitmaschig. Bemerkenswert ist noch, daß nach Steinhäuser die querverlaufenden Knochenbälkchen besonders rar sein sollen, wodurch jegliches Strebepfeiler- und Spannungsliniensystem zu fehlen scheint.

Ein besonders bemerkenswerter Befund im Röntgenbild bei der Osteog. imp. **ist die schlechte Schattengebung der Knochen** im Vergleich zu gleichaltrig gesunden Kindern (Trendelenburg und Matsuoka). Zuweilen ist der Kalkmangel an einzelnen Knochen in höherem Maße deutlich, so nach Rudolf Meier vorwiegend an der Fibula; auch bei Steinhäuser Fall 6 sind die Fibulae so zart, daß ihre Konturen kaum zu erkennen sind. Wenn ab und zu von verschiedener Schattentiefe oder fleckiger Spongiosa (Steinhäuser Fall 3) an ein und demselben Knochen die Rede ist, so glaube ich, daß dieses Bild erst durch Frakturen bezw. Frakturheilung zustande gekommen ist. **Die verschiedenen am Stützgerüst erkennbaren Veränderungen setzen in hohem Maße die Festig-**

keit des Knochens herab. So wird es verständlich, daß schon ein leichtes Trauma z. B. Ausgleiten oder eine rasche Bewegung Frakturen und Verbiegungen verursachen kann.

Aus dem Röntgenbefund allein läßt sich im einzelnen Fall bis zu einem gewissen Grad schon die Neigung zu Knochenbrüchigkeit und Verbiegungen ablesen.

Ein wesentlicher Unterschied im Röntgenbefund bei der Osteogen. imp. cong. und tarda besteht nicht, nur soll die Diaphysenbreite der Knochen bei der Osteog. imp. cong. normal sein.

Wichtigen Aufschluß über die Knochenbrüchigkeit und Knochenbiegsamkeit gibt uns vor allem auch das histologische Bild. Im Folgenden soll auf die Beobachtungen wie sie sowohl bei der Osteog. imp. cong. wie tarda gemacht sind näher eingegangen werden.

Die Epiphysenfuge verhält sich im großen und ganzen normal (Stilling, Scheib, Buday). Frangenheim aber findet die Knorpelsäulen etwas zu niedrig. Während in der Norm ca. 30—40 Knorpelzellen in einer Knorpelsäule gezählt werden, findet er bei Osteogen. imp. nur 20—30. Auch Harbitz spricht von einer zwar regelmäßig gebauten aber zu kleinen Proliferationszone. Gerade umgekehrt finden Michel und Hildebrandt die Zone des hypertrophischen Knorpels etwas breiter als gewöhnlich. Uebereinstimmend sind die Epiphysenlinien als scharf begrenzt bezeichnet; in ihrem Verlauf sind sie teils gerade, teils bogenförmig, bisweilen gewellt.

Die primäre Knorpelverkalkung und die Bildung von primären Markräumen wurde von fast allen Untersuchern als unverändert gefunden. Aber im weiteren Verlauf der enchondralen Ossification werden häufig Störungen beobachtet. Im gesunden Knochen sind Knorpelreste bis zum mittleren Drittel nachweisbar. Nach Buday werden diese bei Osteogen. imp. viel zu früh resorbiert. Er findet bereits 2 mm von der Epiphysengrenze entfernt keine Knorpelreste mehr. Auch Scheib vermißt sie schon wenige Milimeter von der Epiphysengrenze entfernt Desgleichen nehmen bei Dietrich die Knorpelreste rasch ab und verschwinden im zellreichen Mark.

Das histologische Bild von der Knorpelwucherungszone und der sich daran anschließenden **primären Knorpelverkalkung zeigt also auffallend geringe Abweichungen von der Norm. Daraus erklärt sich auch, daß das Längenwachstum im allgemeinen nur wenig oder über-**

haupt nicht gestört ist. Trotzdem vertritt aber Rössle die Ansicht, daß bei der Osteogen. imp. auch ein allgemeines Zurückbleiben des Längenwachstums vorkommt. Dafür könnten die etwas zu niederen Knorpelsäulen nach Frangenheim die Erklärung abgeben. Andere Beobachtungen besagen, daß die Intensität der Vorgänge in der Knorpelwucherungszone herabgesetzt (Looser) oder bald normal und bald verlangsamt (Aschoff) seien. Im weiteren Verlauf der enchondralen Ossifikation fällt am meisten das allzufrühe Verschwinden der Knorpelreste auf. Mit Dietrich glaubt besonders Buday, daß dies für die Struktur der Spongiosa bedeutungsvoll sei. Die Knochenspangen könnten sich so nicht auf den Richtungsbälkchen des Knorpels bilden, sondern müßten das frei im Knochenmark tun. Daraus würde sich auch die mehr oder weniger stark vorhandene Unregelmäßigkeit in der Anordnung der Knochenbälkchen und ihr bisweilen isoliertes Auftreten erklären.

Auch **vom Diaphysenteil der Röhrenknochen** sind verschiedentlich **histologische Untersuchungen** gemacht worden, deren Präparate zum Teil durch Keilosteotomie und Amputation bei Verbiegungen und Verkrümmungen gewonnen wurden. **Das Periost** findet Stilling dick und zellreich, Dietrich im ganzen breit, in der äußeren Schicht reich an parallel geordneten Fasern, in der innern Kambiumschicht mit wenigen Osteoblasten. Scheib hält die adventitielle Schicht des Periosts für normal, während die Kambiumschicht zu schwach entwickelt sein soll.

Die Substantia compakta wird übereinstimmend als hochgradig verschmälert bezeichnet. Buday meint von einer Kompakta könne überhaupt nicht gesprochen werden, da die Knochenrinde von zahlreichen Markräumen durchsetzt, ein spongiöses Gefüge besitze. Im Verlauf von der Epiphyse nach der Diaphyse zu wird die Rindenschicht meist nicht dicker wie normal, sondern dünnere und dickere Partien wechseln oft regellos miteinander ab.

Die Spongiosazone ist relativ breit. Sie beginnt bereits mit der Knochenrinde, da diese spongiösen Charakter zeigt und dringt ziemlich tief in die Markhöhle ein (Buday) füllt aber diesen Raum zumeist nur spärlich aus und überläßt ihn zum größeren Teil dem zwischen sich gelagerten Knochenmark (Aschoff, Buday), das vorwiegend fibrös entartet und zellarm beschrieben wird (Levy, Buday etc.)

Der Bau der einzelnen Knochenbälkchen ist nicht auffallend gestört Der osteoide Saum, den Buday etwas schmal, Riesel relativ breit und andere normal finden, ist in der Regel gut, bisweilen auffallend gut (Buday) mit Osteoblasten besetzt.

Das histologische Bild der Diaphyse weist also im Gegensatz zu dem der Epiphyse schwere Veränderungen bei der Osteog. imp. auf und erklärt ebenso wie der röntgenologische Befund die Entstehungsmöglichkeit der Frakturen und Verbiegungen.

Ein drittes klinisches Symptom, das bei Patienten mit Osteogen. imp. recht häufig beobachtet wird, **sind die blauen Skleren.** Im Jahre 1900 machte der Amerikaner Eddowes als erster auf den eigentümlichen Symptomenkomplex der blauen Skleren in Verbindung mit Knochenbrüchigkeit aufmerksam. In Deutschland berichtete erstmals Hofmann aus der Bier'schen Klinik im Jahre 1916 über das Zusammentreffen dieser beiden Affektionen. Franke (1921) Lobenhofer (1922) und andere fanden darauf bei ihren Fällen Blaufärbung der Skleren. Aber erst nachdem von August Blenke dieser Symptomenkomplex 1924 eingehender untersucht und gewürdigt worden war, wurde mehr darauf geachtet. In ca. 75% (nach eigener Zusammenstellung) wird seitdem bei abnormer Knochenbrüchigkeit von blauen Skleren gesprochen. Keine blauen Skleren fand u. a. Schwarz in 3 Fällen und Asplund in 2. Ob wirklich in allen Fällen bei Osteog. imp., bei denen von blauen Skleren berichtet wird, es sich um so ausgeprägte Blaufärbung gehandelt hat, daß man von einem krankhaften Befund sprechen kann, erscheint zweifelhaft, da nur die wenigsten Fälle von ophtalmologischer Seite untersucht sind Wie vorsichtig man mit der Bezeichnung „blaue Sklera" sein muß, zeigt z. B. ein Fall von Steinhäuser, bei dem von ophtalmologischer Seite die Blaufärbung als im Bereich des normalen angesehen wurde. Gerade die in der Literatur wiederholt gebrauchten Bezeichnungen „hellblau", „bläulich", „weißblau" lassen Zweifel hegen. Ein wenig blaue Skleren finden sich bei der Mehrzahl der Kinder besonders bei stärker pigmentierten mit dunklen Haaren und dunkler Iris. Ferner sollen auch bei anderen Knochenkrankheiten ausgesprochen blaue Skleren zu beobachten sein, wie z. B. bei der Osteomalazie. Ich sah bei einem ca. 10jährigen Kind (Orthopäd. Klinik) mit Polyarthritis rheumatica chronica ausgesprochen blaue Skleren. Selten scheint eine typische Blaufärbung der Skleren durch Generationen vererbt ohne ein zutage tretendes Krankheitsmoment. Péters, Harmann und Stephenson berichten davon. Die Frage, ob die blaue Sklera als Ursache überreiche Pigmentierung der Uvea oder Verdünnung der Sklera hat, ist von Steinhäuser erörtert worden. Er fand bei der Mehrzahl seiner Fälle braune Hautfarbe und glaubt, daß bei diesen die blauen Skeren sehr wohl auf Pigmentreichtum zurückgeführt werden könnten. Peters und Freytag glauben, daß die Wandung der Skleren zu

dünn ist und deshalb die Uvea durchscheint. Buchmann stellte auch tatsächlich an einem enukleierten Auge mit blauer Sklera fest, daß diese um das 2–3fache dünner war infolge Mangels an Stützfasern. Vogt fand allerdings bei 2 Fällen keine Verdünnung der Sklera. Vielleicht handelte es sich hier nur um eine erhöhte Transparens, von der Bronson annimmt, daß sie immer die Ursache der blauen Skleren sei.

Die bisherigen Beobachtungen über das eigenartige Krankheitsbild der Osteog. imp. haben uns die Symptome der Krankheit kennen lernen lassen. Aber die nähere Ursache, weshalb es zu der Knochenerkrankung kommt, ist noch unklar. Da jeder Fall von Osteog. imp. immer wieder gewisse Eigenheiten aufweist und so beitragen kann zur Erfassung der Pathogenese der Osteog. imp. ist es berechtigt 2 weitere Fälle hier folgen zu lassen. Die Fälle wurden in der orthopäd. Klinik in München beobachtet.

1. Fall.

Vorgeschichte: Pat. R. Josef ist am 1. VII. 24 nach normaler Schwangerschaftszeit in Kopflage geboren. Die Geburt soll regelrecht und leicht vonstatten gegangen sein. **Das Kind habe aber verkrümmte Arme und noch stärker verkrümmte Beine bei der Geburt gehabt;** am stärksten sollen beide Oberschenkel verbogen gewesen sein.

Der Vater, Schlossermeister von Beruf, hat angeblich 1914 Lues gehabt. Auf Klinikbehandlung sei damals der Wassermann negativ geworden und bei allen Nachuntersuchungen negativ geblieben. Die **Schwester des Vaters,** jetzt 40 Jahre alt, hat **von Geburt an verkrümmte, kurze Beine;** Knochenbrüche habe sie nie gehabt. Die Mutter war ein Jahr vor der Geburt unseres Patienten wegen Blasenmole in ärztlicher Behandlung. Von Knochenbrüchen oder Verbiegungen weiß die Mutter nichts in ihrer Verwandtschaft. Von 2 älteren Geschwistern unseres Pat. ist eines als Säugling an Darmkatarrh gestorben; das zweite ein Mädchen, ist gesund.

Unser Pat. brach sich 14 Tage alt den linken Oberarm. Das sei ohne Gewalt beim Wickeln des Kindes geschehen. Kurze Zeit nach Heilung brach der rechte Oberarm beim Wickeln. So hat das Kind nach Angabe der Mutter bis zur Klinikaufnahme, **bis zum 4. Lebensjahr 14 mal abwechselnd sich beide Arme und Beine gebrochen.** Da das Kind seit gut ½ Jahr sitzt und seitdem keinen Knochen mehr gebrochen hat, wollen die Eltern jetzt die vorhandenen Verbiegungen beseitigen lassen.

Klinischer Befund: Bei der Aufnahme am 9. VII. 28:

Aeußerst zartes, unterentwickeltes, aber doch lebhaftes und intelligentes **Kind. — Der Kopf ist auffallend groß,** die Stirne sehr hoch, die Tubera frontalia vorspringend, die Fontanellen und Nähte sind geschlossen, die Knochen hart. Die Ohren stehen ab, das Gehör ist gut. **Die Augen zeigen ausgesprochen blaue Skleren,** leichte Ptose der Augenlider, links stärker als rechts, mäßiger Strabismus konvergens. Die Zähne sind glasig, von bienenwachsähnlicher Farbe; bisweilen sollen Splitter abspringen, wodurch scharfe Kanten entstehen, die zu tasten sind. Keine Zackenbildung der Schneidezähne wie bei Rachitis. — Der Hals zeigt nichts auffallendes; die Thyreoidea ist tastbar und verschieblich. — Die Schultern sind hochgezogen, die Schlüsselbeinknochen nicht bleistiftdick bei der Betastung. — Der Thorax ist mißbildet. **Der untere Teil des Sternum mit seinen Rippenansätzen springt nach vor (Hühnerbrust).** Der Processus xiphoideus biegt fast rechtwinklig nach hinten den Wirbelkörpern zu ab. Leichtrachitischer Rosenkranz. Die Wirbelsäule weist in ihrem untern Brust- und oberen Lendenteil eine **Kyphose mäßigen Grades** auf. Der Bauch erscheint etwas groß und schlaff; Leber und Milz nicht vergrößert. — Die oberen Extremitäten zeigen freie Beweglichkeit und sind relativ kräftig. Die Knochen des rechten Arms sind gerade. **Der linke Oberarm erscheint verkürzt durch eine fast rechtwinklige Abknickung** im untern Drittel nach der Streckseite zu. (Entstanden infolge der 1. Fraktur im Alter von 14 Tagen). Der linke Vorderarm steht in leichter Pronationsstellung. Die Hände sind kräftig, die Finger hochgradig überstreckbar. — **Die unteren Extremitäten sind auffallend schwach** und schlaff, aber frei beweglich. **Gehen kann das Kind nicht, Stehen nur mit Unterstützung für kurze Zeit.** In Sitzhaltung liegen die Beine in starker Außenrotation. Immer soll nach Angabe der Mutter das Kind mit überkreuzten Unterschenkeln dasitzen, wobei es sich diese Stellung passiv mit Zuhilfenahme der Arme gibt.

Röntgenbilder: Das Becken erscheint nicht wie in der Norm queroval, sondern eher längsgestellt und **angedeutet herzförmig.** Besonders von der Protuberantia acetabuli bdrs. abwärts verschmälert sich der Becken. Das Pfannendach ist bdrs. abgeflacht. Die Fuge des Knorpel erscheint weit. **Sämtliche Beckenknochen sind schwach und geben schlechte Schatten. — Die Oberschenkel** sind besonders in den oberen $^2/_3$ ihrer Länge, ohne deutliche Absetzung vom Halsteil und Schaft **hochgradig verbogen.** Der rechte bekommt so ausgesprochene

Sichelform; der linke ist durch alte Frakturen, die in schlechter Stellung geheilt sind, zweimal geknickt. **Beide Tibien** sind nicht so **hochgradig verbogen;** der Scheitel der Verbiegung ist ziemlich genau in der Mitte der Diaphysen. **Die Fibulae machen die Verbiegung etwas geringer mit. Die Diaphysen sind auffallend dünn. — Die Corticalis ist hochgradig verschmälert,** bisweilen fadendünn, stellenweise fehlt sie. — **Die Spongiosaschicht** ist relativ reichlicher, **zeichnet sich** aber **im Ganzen unscharf. Das Strukturnetz der Knochenbälkchen erscheint grobmaschig.** — Die Epiphysen erscheinen auf einer sagitalen Aufnahme wesentlich breiter als auf einer frontalen. Die Epiphysenlinien sind nicht gezackt, die Fugen nicht verbreitert.

Klinischer Verlauf: Am 18. IX. 28 werden **beide Femura je 2 mal auf einem Filzkeil infrakturiert,** hernach Beckenbeingips unter möglichster Extension. **1 Monat später** wird der Gips entfernt, **die Infraktionsstellen federn noch,** deshalb erneuter Gipsverband für einen **weiteren Monat.** Hernach sind **die Infraktionsstellen fest.** Im Rö. Bi. zeigt sich **mäßig spongiöse Kallusbildung;** die Stellung ist gut korrigiert. — **Am 25. XI. 28 klagt das Kind über Schmerzen im rechten Oberarm.** Das Rö. Bi. zeigt am rechten Humerus im Uebergang vom obern zum mittleren Drittel einen **Spiralbruch** ohne wesentliche Dislokation. Im übrigen ist der Knochen schmächtig, atrophisch etc. wie das bei den Röhrenknochen der unteren Extremitäten geschildert wurde. Thoraxarmgips wird angelegt in rechtwinkliger Abduktions-Stellung. — **Am 29. XI. Schmerzen im rechten Oberschenkel.** Im Rö. Bi. **Schrägbruch** etwa in der Mitte der Diaphyse; Beckenbeingips. **In zwei Monaten waren beide Frakturen geheilt.** Mit entlastendem Gehapparat wird das Kind nachhause entlassen. — **Therapeutisch** wurden versucht Phosphorkalkpräparate, Salzbäder, Höhensonne, Vigantol ohne sichtbaren Erfolg.

2. Fall.

Vorgeschichte: Die Patientin S. Agnes ist am 12. II. 30 in Kopflage geboren, war bei der Geburt kräftig, erhielt 3 Monate Muttermilch. Mit ¾ Jahren stand das Kind, mit 1 Jahr konnte es gehen. — **Der Vater, Schuhmacher, hat verkrümmte Beine und sie bis jetzt 5 mal gebrochen.** Zum erstenmal mit 12 Jahren, als er beim Wassertragen ausglitt, dann beim Radfahren, die übrigen Male bei der Arbeit. Die Brüche sollen immer sehr schmerzlich gewesen sein. Die Heilung sei nach ca. 7 Wochen eingetreten. **Die Skleren vom Vater sollen blau sein.** In seiner Verwandtschaft hat ein **Bruder auch verkrümmte**

Beine; eine Schwester hat 2 taubstumme Kinder. Der Großvater soll ganz schwere Plattfüße gehabt haben. Mütterlicherseits ist keine Skeletterkrankung festzustellen. 2 Geschwister unserer Pat. sind gesund. — **Unsere Pat.** hat ihre **verkrümmten Beine erst nach dem 1. Lebensjahr,** wie sie bereits laufen konnte, allmählich bekommen. **Den 1. Knochenbruch erlitt sie wie sie 4¼ Jahre alt war. Sie brach sich** dann **4 mal den rechten Oberschenkel, einmal den linken und zweimal den linken Unterschenkel** Als **Ursache** wird **Ausgleiten** und **Hinfallen auf den Boden** angegeben. Die **Brüche** seien immer **sehr schmerzhaft** gewesen. Wegen eines Knochenbruches am linken Unterschenkel kommt die Pat. am 12. IX. 30 in die Klinik.

Klinischer Befund: Das Mädchen ist schlank, hat die ihrem Alter entsprechende Größe, sieht blaß aus. Die Intelligenz ist gut. Der Kopf ist normal geformt, normal groß, das Gehör gut; **die Skleren blau,** die Zähne gesund. Die Schilddrüse ist klein, gut verschieblich. Das Sternum ist leicht nach rechts verschoben, in Höhe der Brustwarzen etwas eingesunken; die rechte vordere Thoraxhälfte wölbt sich etwas stärker vor; leichte rechtsskoliose der Brustwirbelsäule; kein rachitischer Rosenkranz. — Die **oberen Extremitäten** sind **schmächtig** und erscheinen dadurch auffallend lang, **ebenso die unteren Extremitäten. Letztere weisen** außerdem noch **Verbiegungen** auf, wovon am meisten die Unterschenkel betroffen sind. Ueber der linken Tibia, etwa in der Mitte fühlt man einen kleinen Spalt, bei vorsichtiger Bewegung leichtes Krepitieren. Die Stelle ist schmerzhaft und etwas verdickt.

Röntgenbilder: Beide **Femora** sind **mäßig im Varussinn,** etwas mehr nach vorne **gebogen. Beide Tibien** zeigen **hochgradige bogenförmige Verkrümmungen** nur in sagittaler Richtung, konvex nach vorn. Beide Fibulae machen diese Krümmung im selben Maß mit. Der Scheitelpunkt der Verkrümmung ist jeweils in der Mitte der Diaphysen. Etwas unter der Mitte der linken Tibia und Fibula sitzt die Frakturstelle; keine Dislokation.

Die Diaphysen sind verschmälert, wodurch die langen Röhrenknochen besonders lang und grazil erscheinen. Bd. Tibiae und Fibulae zeigen bei frontaler Aufnahme kräftige Corticalis vor allem auf der konkaven Seite. Die Corticalis verläuft aber gegen die Spongiosa nicht so gleichmäßig und eben wie beim normalen Knochen; sie wird bisweilen dicker, dann wieder etwas schmäler. Bei sagittaler Aufnahme beider Tibiae und Fibulae ist die Corticalis nicht ganz so kräftig. Bei den Oberschenkelknochen läßt sich an Aufnahmen von vorn und der Seite kein Unterschied in

der Kompaktastärke nachweisen. Sie ist hier im ganzen Verlauf mittelkräftig. — Mehr Veränderung zeigt **die Spongiosa** soweit ihr Strukturbild nicht durch alte Frakturen verwischt oder zerstört ist. Vor allem ist sie **grobmaschig,** die Knochenbälkchen verlaufen in viel weiterem Abstand wie normal und sind dicker. Zwischen diesem Wabenwerk scheinen dann Hohlräume zu liegen. Auch die Anordnung der Knochenbälkchen ist eine andere; sie scheint angepaßt den veränderten statistischen Verhältnissen. — **Die Strahlendurchlässigkeit ist in der Spongiosa der Diaphysen wie der Epiphysen etwas erhöht.** Außer dieser leichten Atrophie und der oben erwähnten Strukturveränderung sind die Epiphysen normal; keine Veränderung der Größe, der Form, der Epiphysenlinien, keine Verbreiterung der Fugen.

Klinischer Verlauf: Die Fraktur des linken Unterschenkels vom 12. IX. 30 wird unter möglichster Korrektur des Säbelbeins eingegipst. Am 1. X. 30 Infraktion der rechten Tibia und Fibula. Da die Infraktion nicht am Scheitel der Verbiegung erfolgt und sich so das Säbelbein zu wenig korrigieren läßt, wird **die rechte Tibia keilosteotomiert. Der kleine ausgeschlagene Keil und ein Periostreifen werden histologisch untersucht.**

Histologisches Untersuchungsergebnis: Im Periostreifen finden sich vereinzelt Zellansammlungen und auch ein organisierter Thrombus. Diese Veränderungen sind wahrscheinlich secundär, eine Folge der vorausgegangenen Infraktion. Im übrigen **ist die adventitielle Schicht reich an parallel geordneten Fasern, die Kambiumschicht gut mit Osteoblasten besetzt.**

Die Strukturverhältnisse sind normal, den Bälkchen fehlt aber in der Mehrzahl jeder osteoide Saum. Nur beim kleinern Teil ist ein solcher mäßig breit ausgebildet vorhanden. Wo der Knochensaum fehlt, fehlen auch die Osteoblasten, wo ein solcher da ist, sind sie spärlich. Das Knochenmark ist vorwiegend fibrös und sehr zellarm; an wenigen Stellen ist sein hämatopoetischer Charakter erkennbar.

Die Blutuntersuchung ergab:

Erytrocyten	3 800 000	
Leukocyten	5 600	
Haemoglobin	90 %	
Blutbild:	Polynukl. Leukocyten	53 % (70 %)
	Lymphocyten	36 % (25 %)
	Eosninoph. Leukocyten	10 % (1—4 %)
	Monocyten	1 % (2—5 %)

Die beiden beschriebenen Fälle sind in ihrer Vorgeschichte, dem klinischen Verlauf und Befund in jeder Hinsicht typisch für eine Osteogen. imp. Der erste Fall gehört klinisch der Osteogen. imp. congen. an. Er hat dadurch eine besondere Bedeutung, daß er zu der selten vorkommenden überlebenden Form der Osteogen. imp. cong. zählt. Der zweite Fall ist klinisch in die Osteogen. imp. tarda einzureihen. Hier konnte die Diagnose auch durch die histologische Untersuchung eines Knochenstückes erhärtet werden, das die mangelhafte Knochenbildung am ehesten durch die verminderte Zahl der Osteoblasten und deren minderwertige Funktion erklären läßt. Das Blutbild von Fall 2 deckt sich mit dem Befunde von Lobenhofer, der gleichfalls Lymphocytose und Eosinophilie findet. Ein Vergleich der Rö. Bi. unserer beiden Fälle ergibt einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Schwere beider Skeletterkrankungen. Vor allem der Mangel an Kalksalzen trennte den Fall 1 von Fall 2 deutlich ab. Die Prognose für den 1. Fall mit der Osteogen. imp. congen. ist wegen der schlechten Entwicklung des Knochensystems als ungünstig anzusehen. Es wird oft zu Frakturen kommen und die Heilungstendenz wird schlecht sein.

Die Familienanamnese beider Fälle ist besonders beachtenswert. In dem Fall 1 hatte eine Schwester des Vaters von Geburt auf kurze krumme Beine, im 2. Fall litt bereits der Vater des Kindes an abnormer Knochenbrüchigkeit; des Vaters Bruder soll gleichfalls verkrümmte Beine haben. Diese Beobachtung berechtigt zu der Annahme, daß die Ursache der Osteogen. imp. in einer minderwertigen vererbbaren Anlage des Knochensystems zu suchen ist. Es ist denkbar, daß durch das Zusammentreffen von Erbfaktoren, die für die Entstehung einer abnormen Knochenbrüchigkeit günstig sind, die Osteogen. imp. manifest wird und unter weiter geeigneter Erbmasse dominant bleibt. So erklärt sich auch die Beobachtung, daß die Osteogen. imp. direkt durch mehrere Generationen bestehen bleiben oder in anderen Fällen wieder die eine oder andere Generation verschonen kann. Griffith gibt die Heredität mit 15 % an.

Andere Autoren nehmen als Ursache der Osteogen. imp. eine Engigkeit des Amnions an, die in der 9. Woche eintreten und durch hydrostatischen Druck die Entwicklung der Frucht schädigen soll (Murc Jansen). Auch an entzündliche

Schädigungen, die das Knochensystem während der intrauterinen Entwicklungsperiode treffen (Hochsinger) **oder** an **innersekrerorische Störungen** (Steinhäuser) hat man gedacht.

Wenn auch durch unsere Fälle keine volle Klärung der Ursache der Osteogen. imp. erreicht wird, so zeigen die Angaben in der Vorgeschichte doch die Bedeutung der erblichen Komponente für die Osteogen. imp. Wir möchten uns deshalb der Ansicht von Bauer anschließen, daß die Osteogen. imp. eine vererbbare Konstitutionsanomalie ist. Wahrscheinlich betrifft die Veränderung das Mesenchym, so daß man als Endursache bereits die pathologische Veränderung eines ganzen Gens annehmen muß.

Zum Schluß möchte ich meinen Dank aussprechen Herrn Geheimrat Prof. Dr. Fritz Lange für die freundliche Ueberlassung des Materials und Herrn Priv. Doz. Oberarzt Dr. Max Lange für die Anregungen, die er mir während der Anfertigung der Arbeit gab.

Literatur-Verzeichnis.

Blenke August: „Ueber das gemeinsame Vorkommen von Knochenbrüchigkeit mit blauen Skleren und Schwerhörigkeit". Zeitschrift für Orthopädie 1924 / Bd. 45.

Bettmann Ernst: „11jährige Beobachtung und therapeutische Versuche bei einem Fall von echter Osteopsathyrosis". Archiv für Orthopädie 1928 / Bd. 26.

Bauer: „Ueber Identität und Wesen der sogenannten Osteopsathyrosis und Osteogen. imp." Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1920 / Bd. 160.

Bamberg u. Huldschinsky: „Osteopsathyr. cong. et tarda". Mnch. med. Wschr. 1911 Nr. 27.

Cortes Antonio: „Klinische und histolog. Beitrag zur Lobsteinschen Osteopsathyrosis". Zeitschrift für Orthopädie Bd. 29 / 1911.

Ewald Paul: „Ueber Osteopsathyr. idiopath." Zeitschrift für orthopädische Chirurgie 1913 / Bd. 33.

Franke Georg: „Ueber Osteogenesis imperfekta". Zeitschrift für Orthopädie 1921 / Bd. 41.

Frangenheim Paul: „Die angeborenen Systemerkrankungen des Skeletts". Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie 1912 / Bd. 4.

Hammond Roland: „Aroentgenologie study af some brittle bones". American journal of orthopedie surgery, May 1912 Nr. 4.

Hein B. D.: „Osteogenesis imp. with multiple fractures at Birth In investigation with Special Reference to heredity and blue Sclera". In the Journal of Bone and joint Surgery Volüme X 1928.

Hochsinger A.: „Ueber Osteopsatyr. foetalis". Wiener med. Wochenschr. 1909 Nr. 14.

Ibrahim: „Osteopsathyrosis cong. u. Osteogen. imp." Med. Gesellschaft zu Jena 22. II. 1928. Mnch. med. Wschr. 1928 Heft 17.

Kopits Imre: „Ein interessanter Fall von Osteogen. imp. tarda". Archiv für orthopädische u. Unfall-Chirurgie 1930/Bd. 28.

Klose: „Zur Kenntnis der Osteopsathyr. idiopath". Monatsschrift für Kinderheilkunde 1913/Bd. 12.

Kienböck: „Ueber infantile Osteopsathyrose". Fortschritt auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen XXIII, 2.

Levy J.: „Osteopsathyr. idiop." Deutsche med. Wschr. 1912/Nr. 40.

Looser E.: „Zur Kenntnis der Osteogen. imp. congen. u. tarda" (Mitteilung aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie Bd. 15 Heft 1 u. 2). Archiv für Orthop. Mechanotherapie und Unfallchirurgie Bd. VI. S. 253.

Maier Rudolf: „Die röntgenolog. Grundlagen der idiopath. Osteopsathyr." Zeitschrift für orthop. Chirurgie 1910 Bd. 27.

Matsuoka: „Ein Beitrag zur Lehre von der idiop. Osteopsathyr" Zeitschrift für Chirurgie Bd. 98 Heft 4 und 5.

Rosenbaum: „Osteogenesis imp. familiaris". Mnch. med. Wchschr. 1926 Heft 30.

Steinhäuser Willy: „Streitfrage zum Krankheitsbilde der abnormen idiopath. Knochenbrüchigkeit." Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie Bd. 137 S. 770.

Lebenslauf:

Völk Anton wurde geboren am 14. XII. 02 zu Wattenweiler, Bezirksamt Krumbach, als Sohn des Molkereibesitzers Johann Völk; bezog nach Besuch der Volksschule seiner Heimat im Herbst 1916 das Gymnasium zu Günzburg, absolvierte daselbst im Jahre 1925. Im gleichen Jahre besuchte er als Studierender der Medizin die Universität Tübingen, bestand in Leipzig im Jahre 1927 das Physikum und legte nach Besuch der Universitäten Wien und Freiburg in München im Frühjahr 1930 sein Staatsexamen ab. Während seines praktischen Jahres war er tätig an der orthopädischen Universitätsklinik München-Harlaching, an der chirurgischen Universitätsklinik in München und zuletzt am städtischen Krankenhaus in Freising.